

体温、心拍リズムの時間的差異におけるエストラジオールの役割

Role of estradiol in circadian difference of body temperature and heart rate

丸井 朱里 (Shuri Marui) 指導：永島 計

I. 序論

女性ホルモンの一つであるエストラジオールは、女性の成長や生殖機能に関わる重要なホルモンである。閉経によりエストラジオール分泌が止まることで、骨代謝に大きな影響が生じ、骨粗鬆症の主な原因になることが知られている。一方、この年代の女性では、突然の発汗、顔のほてりといった体温調節異常を訴える人の割合が増えることや、心筋梗塞や狭心症といった心血管系疾患の発症率が急増することが知られている。さらに、女性は65歳以上になると熱中症発症者数が急増することも知られている。先行研究では、エストラジオールがヒトやラットにおいて体温や心拍数に影響を与えると報告されている。また疫学研究より、これらの症状に血中エストラジオール濃度の低下・欠乏が関与していると予想されているが、その因果関係は未だ明らかでない。その大きな理由としては、先行研究では1日の中で数分程度しか体温や心拍数などの生体信号を測定できていないこと、ヒトでの検証が行われていないことがあげられる。

II. 目的

本研究での大きな目的は、体温や心拍数の日内リズムにエストラジオールが関与するか検証することにある。まず健康な青年男女において、生活習慣や身体的特徴が複数の体温測定法による体温に及ぼす影響について検証した（実験1）。次にエストラジオールの作用を詳細に検討するため、実験2、3では雌ラットを用いた。まず血中エストラジオール濃度低下が体温、心拍数日内リズムに及ぼす影響について検証した（実験2）。最後に、血中エストラジオール濃度低下の暑熱環境における体温調節反応への影響について検証した（実験3）。

III. 方法、結果

【実験1】 被験者は、健康な青年男女141名（男性76名 20.7±1.6歳、女性65名 20.7±1.9歳）とした。市販の体温計による腋窩温（10秒法、10分法）、手術室で用いられる連続鼓膜温計による赤外線法の鼓膜温を測定した。また、認識している平熱、食事、睡眠、運動、女性の場合は性周期に関するアンケートをおこない、体温との相関を求めた。

10秒法による腋窩温が中央値36.4℃未満の被験者は、36.4℃以上を示した被験者よりもBMIが低く、女性では月経周期の乱れが見られた。

【実験2】 成熟雌ラットの卵巢摘出手術後、エストラジオールを投与した群と投与しない群に分けた。術後9日目（PRE）、エストラジオール投与中断から1、7、21日目（Day1, 7, 21）に深部体温、活動量、心拍数を測定した。また心臓交感神経系への作用を調べるためにPRE, Day7, Day21において血漿ノルアドレナリン濃度、心筋のアドレナリン β_1 , β_2 受容体タンパク量を測定した。環境温度は25℃に設定した。

PREにおいて、エストラジオールを投与しない群では、活動期中盤における一過的な深部体温の低下と（図1）、一日を通した心拍数の増加が認められた。この時、エストラジオールを投与しない群では、血漿ノルアドレナリン濃度と心筋のアドレナリン β_1 受容体発現量がエストラジオール投与群よりも有意に増加した。

【実験3】 成熟雌ラットの卵巢摘出手術後、エストラジオールを投与した群と投与しない群に分けた。術後9日目の非活動期／活動期開始から2.5時間後に、28℃、31℃、34℃の段階的な暑熱曝露を計3時間おこない、深部体温を測定した。また、熱放散の指標として尾部皮膚温度、熱産生の指標として酸素消費量を測定した。さらに正常雌ラットの性周期においてエストラジオール濃度が高い時期と低い時期での比較もおこなった。

活動期に暑熱曝露をおこなうと、エストラジオールを投与しない群はエストラジオール投与群よりも、有意に深部体温が増加した（図2）。同様に、正常雌ラットで血中エストラジオール濃度が低い時期では、血中エストラジオール濃度が高い時期よりも、有意に深部体温が増加した。この時、尾部皮膚温度は全ての群で環境温25℃の時と比較して有意に高くなった。酸素消費量は、エストラジオールを投与しない群、正常雌ラットで血中エストラジオール濃度が低い時期において環境温25℃の時との有意差が見られなかった。一方、非活動期に暑熱曝露をおこなっても、深部体温は全ての群で環境温25℃の時との有意差は認められず、また群間の有意差も認められなかった。

IV. 結論

ヒト女性においては、腋窩温の低下に月経周期の乱れが関与している可能性が示唆された。雌ラットにおいては、血中エストラジオール濃度の低下による活動期中盤の深部体温低下には活動量低下が関与し、一過的な心拍数増加には交感神経活動の一過的な亢進が関与すると考えられた。また暑熱環境においては、血中エストラジオール濃度の低下により、活動期における深部体温増加が示され、これには高い熱産生量が関与すると考えられた。本知見は、特に更年期障害、閉経後の熱中症発症リスク増大に対するメカニズム解明や予防法開発に対して科学的根拠を示すものとして期待できる。

V. 論文発表

1. Shuri Marui, Ayaka Misawa, Yuki Tanaka, Kei Nagashima. Assessment of axillary temperature for the evaluation of normal body temperature of healthy young adults at rest in a thermoneutral environment. *Journal of Physiological Anthropology*. 36(1): 18, 2017
2. Shuri Marui, Yuki Uchida, Kei Nagashima. Daily Changes of Body Temperature and Heart Rate are Modulated after Estradiol Depletion in Female Rats. *Anatomy & Physiology*. Vol.6(1): 2-7, 2016

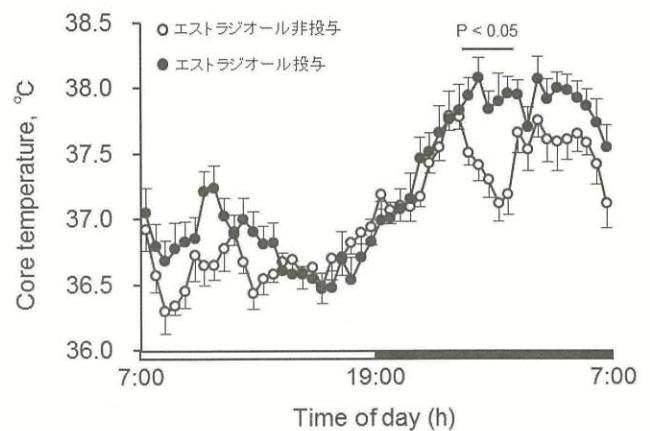


図1 PREにおける深部体温変化 (実験2)

Mean±SE (n = 14, エストラジオール非投与群 = 7, エストラジオール投与群 = 7)

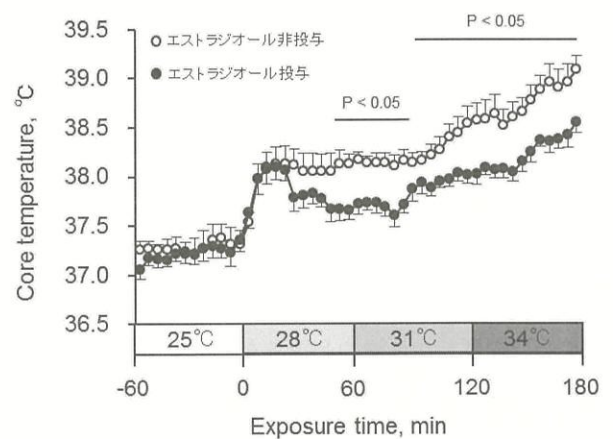


図2 活動期暑熱曝露時の深部体温変化 (実験3)

Mean±SE (n = 14, エストラジオール非投与群 = 7, エストラジオール投与群 = 7)